

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trodely 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere conține sacituzumab govitecan 200 mg.

După reconstituire, un ml de soluție conține sacituzumab govitecan 10 mg.

Sacituzumab govitecan este un conjugat anticorp-medicament care țintește Trop-2 (ADC). Sacituzumab este un anticorp monoclonal umanizat (hRS7 IgG1κ), care recunoaște Trop-2. Molecula mică, SN-38, este un inhibitor al topoizomerasei I, care este legat covalent de anticorp printr-o legătură hidrolizabilă. Aproximativ 7-8 molecule de SN-38 sunt atașate de fiecare moleculă de anticorpi.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albicioasă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trodely administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat (vezi pct. 5.1).

Trodely administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR-pozitiv), HER2-negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiu avansat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Trodely trebuie prescris și administrat pacienților numai de către profesioniștii din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea terapiilor împotriva cancerului și trebuie administrat într-un mediu unde sunt disponibile echipamente pentru resuscitarea completă.

Doze

Doza recomandată de sacituzumab govitecan este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, în ziua 1 și ziua 8 a ciclurilor de tratament cu durată de 21 de zile. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

Tratament de prevenire

Înainte de administrarea fiecărei doze de sacituzumab govitecan, se recomandă tratamentul de prevenire a reacțiilor asociate perfuziei și de prevenire a stărilor de greață și vărsături induse de chimioterapie (CINV) (vezi pct. 4.4).

Modificarea dozei pentru reacții asociate perfuziei

Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită permanent în cazul în care apar reacții asociate perfuziei care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4).

Modificarea dozei pentru reacții adverse

Modificările dozei pentru abordarea reacțiilor adverse în cazul administrării de sacituzumab govitecan sunt descrise în Tabelul 1. Doza de sacituzumab govitecan nu trebuie crescută din nou după reducerea unei doze ca urmare a reacțiilor adverse apărute.

Tabelul 1: Modificarea dozei recomandate în caz de reacții adverse

Reacții adverse	Apariție	Modificarea dozei
Neutropenie severă		
Neutropenie de gradul 4 $\geq$ 7 zile sau mai puțin dacă este indicat din punct de vedere clinic, SAU Neutropenie febrilă de gradul 3-4 SAU În momentul tratamentului programat, neutropenia de gradul 3-4, care întârzie administrarea dozei cu 2 sau 3 săptămâni pentru recuperarea la $\leq$ gradul 1	Prima	Se administrează factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) imediat ce este indicat din punct de vedere clinic
	A doua	Se reduce doza cu 25%; se administrează G-CSF imediat ce este indicat din punct de vedere clinic
	A treia	Se reduce doza cu 50%; se administrează G-CSF imediat ce este indicat din punct de vedere clinic
	A patra	Se întrerupe tratamentul; se administrează G-CSF imediat ce este indicat din punct de vedere clinic
În momentul tratamentului programat, neutropenia de gradul 3-4 care întârzie administrarea dozei cu mai mult de 3 săptămâni pentru recuperarea la $\leq$ gradul 1	Prima	Se întrerupe tratamentul; se administrează G-CSF imediat ce este indicat din punct de vedere clinic

Reacții adverse	Apariție	Modificarea dozei
Toxicitate non-neutropenică severă		
Toxicitate non-hematologică de gradul 4 de orice durată, SAU Orice tip de greață, vărsături sau diaree de gradul 3-4, cauzate de tratament, care nu sunt controlate cu antiemetice și agenți anti-diaree, SAU Altă toxicitate non-hematologică de gradul 3-4 care persistă > 48 de ore, în ciuda tratamentului medical optim, SAU În momentul tratamentului programat, toxicitate hematologică non-neutropenică sau non-hematologică de gradul 3-4, care întârzie administrarea dozei cu 2 sau 3 săptămâni pentru recuperarea la ≤ gradul 1	Prima	Se reduce doza cu 25%
	A doua	Se reduce doza cu 50%
	A treia	Se întrerupe tratamentul
În cazul unei toxicități hematologice non-neutropenice sau non-hematologice de gradul 3-4, greață de gradul 3 sau vărsături de gradul 3-4, care nu revin la ≤ gradul 1 în 3 săptămâni	Prima	Se întrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1,5$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT] < 3 LSVN).

Siguranța sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu oricare dintre următoarele: bilirubinemie $> 1,5$ LSVN sau la pacienții fără metastază hepatică cu valori serice ale AST sau ALT > 3 LSVN sau la pacienții cu metastază hepatică cu valori serice ale AST sau ALT > 5 LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la acești pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [Cl_{Cr}] < 15 ml/minut).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sacituzumab govitecan la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Sacituzumab govitecan este destinat doar pentru utilizare intravenoasă. Trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în manipularea terapiei împotriva cancerului. Acesta trebuie administrat ca perfuzie intravenoasă, nu ca injecție sau bolus intravenos.

Prima perfuzie: perfuzia trebuie administrată timp de 3 ore.

Următoarele perfuzii: perfuzia trebuie administrată timp de 1-2 ore, dacă perfuziile anterioare au fost tolerate.

Pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul fiecărei perfuzii și cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie, pentru a detecta eventualele semne sau simptome de reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Neutropenie

Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viața pericol (vezi pct. 4.8). În studiile clinice cu sacituzumab govitecan au fost observate infecții letale în contextul neutropeniei. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de $1500/\text{mm}^3$ în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de $1000/\text{mm}^3$ în ziua 8 a oricărui ciclu. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară a pacientului, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței febrei neutropenice. Tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și modificarea dozei pot fi necesare din cauza neutropeniei severe (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Diaree

Sacituzumab govitecan poate provoca diaree severă (vezi pct. 4.8). S-a observat că diareea în unele cazuri a dus la deshidratare și, ulterior, la leziuni renale acute. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței diareei de gradul 3-4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la $\leq$ gradul 1 (vezi pct. 4.2 și 4.8). La debutul diareei și în cazul în care nu este detectată nicio cauză de natură infecțioasă, trebuie inițiat tratamentul cu loperamidă. Pot fi luate și măsuri de sprijin suplimentare (de exemplu, terapia cu lichide și electroliți), conform indicațiilor clinice.

La pacienții care prezintă un răspuns colinergic excesiv la tratamentul cu sacituzumab govitecan (de exemplu crampe abdominale, diaree, salivare etc.), pentru tratamentele ulterioare cu sacituzumab govitecan se poate administra o terapie corespunzătoare (de exemplu atropină).

Hipersensibilitate

Sacituzumab govitecan poate cauza hipersensibilitate severă sau care poate pune viața pericol (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice cu sacituzumab govitecan au fost observate reacții anafilactice, iar utilizarea de sacituzumab govitecan este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la sacituzumab govitecan (vezi pct. 4.3).

La pacienții tratați cu sacituzumab govitecan se recomandă tratament înainte de perfuzie, inclusiv cu antipiretice, blocante ale H1 și H2 sau corticosteroizi (de exemplu 50 mg de hidrocortizon sau echivalent, prin administrare orală sau intravenoasă). Pacienții trebuie ținuti sub observație strictă pentru reacții care pot să apară în timpul fiecărei perfuzii și timp de cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie cu sacituzumab govitecan. Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată cu perfuzia. Administrarea de

sacituzumab govitecan trebuie oprită definitiv în cazul în care apar reacții asociate cu perfuzia care pun viața în pericol (vezi pct. 4.2).

Greață și vărsături

Sacituzumab govitecan este emetogen (vezi pct. 4.8). Se recomandă tratamentul preventiv antiemetic cu două sau trei medicamente (de exemplu dexametazonă în asociere cu un antagonist de receptor 5-hidroxitriptamină 3 [5-HT₃] sau cu un antagonist al receptorului neurokinină-1 [NK-1], precum și alte medicamente, conform indicațiilor) pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV).

Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul grețurilor de gradul 3 sau vărsăturilor de gradul 3-4 în momentul administrării tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar cu măsuri de susținere suplimentare, după revenirea la $\leq$ gradul 1 (vezi pct. 4.2). Pot fi administrate și alte antiemetice sau luate alte măsuri de susținere suplimentare, conform indicațiilor clinice. Tuturor pacienților trebuie să li se pună la dispoziție medicamente pentru administrare la domiciliu, cu instrucțiuni clare pentru prevenirea și tratarea grețurilor și a vărsăturilor.

Utilizarea la pacienții cu activitate UGT1A1 redusă

SN-38 (subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan) este metabolizată prin uridin difosfat glucuronozil transferază (UGT1A1). Variantele genetice ale genei UGT1A1, precum alelele UGT1A1*28, determină o activitate enzimatică UGT1A1 redusă. Persoanele care sunt homozigote pentru alelele UGT1A1*28 prezintă un risc crescut pentru neutropenie, neutropenie febrilă și anemie și prezintă un risc crescut pentru alte reacții adverse, în urma inițierii tratamentului cu sacituzumab govitecan (vezi pct. 4.8). Aproximativ 20% din populația de persoane negroide, 10% din populația de persoane caucaziene și 2% din populația din Asia de Est sunt homozigote pentru alelele UGT1A1*28. La anumite populații pot exista și alte alele cu funcționare redusă, în afară de UGT1A1*28. Pacienții cu activitate UGT1A1 redusă cunoscută trebuie monitorizați strict pentru reacții adverse. Când nu se cunoaște acest status, nu este necesară testarea funcției UGT1A1, deoarece abordarea reacțiilor adverse, inclusiv modificările dozei recomandate, va fi identică pentru toți pacienții.

Toxicitate embrio-fetală

Conform mecanismului său de acțiune, sacituzumab govitecan poate fi teratogen și/sau poate provoca letalitate embrio-fetală în cazul administrării la gravide. Sacituzumab govitecan conține o componentă genotoxică, SN-38, și țintește celulele care se înmulțesc rapid. Gravidele și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre eventualele riscuri pentru făt. La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu sacituzumab govitecan (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Acest medicament va fi preparat ulterior pentru administrare cu soluție care conține sodiu (vezi pct. 6.6) și acest aspect trebuie avut în vedere în legătură cu aportul total de sodiu al pacientului din toate sursele, în fiecare zi.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Inhibitori ai UGT1A1

Administrarea concomitentă de sacituzumab govitecan cu inhibitori ai UGT1A1 poate crește incidența reacțiilor adverse, din cauza unei posibile creșteri a expunerii sistemice la SN-38. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu propofol, ketoconazol, inhibitori ai tirozin kinazei EGFR).

Inductori ai UGT1A1

Expunerea la SN-38 poate fi redusă la pacienții tratați concomitent cu inductori ai enzimei UGT1A1. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inductori ai UGT1A1 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, ritonavir, tipranavir).

Pe baza datelor limitate, disponibile de la pacienții care au primit inhibitori ai UGT1A1 (n=16) sau inductori ai UGT1A1 (n=5) în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan, expunerile la SN-38 liber la acești pacienți au fost comparabile cu cele ale pacienților care nu au primit tratament cu inhibitori sau inductori ai UGT1A1.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze.

Pacienții de sex masculin cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea sacituzumab govitecan la gravide. Cu toate acestea, pe baza mecanismului său de acțiune, sacituzumab govitecan poate fi teratogen și/sau poate provoca letalitate embrio-fetală în cazul administrării în timpul sarcinii. Sacituzumab govitecan conține o componentă genotoxică, SN-38, și țintește celulele care se înmulțesc rapid.

Sacituzumab govitecan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratamentul cu sacituzumab govitecan.

La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu sacituzumab govitecan.

Femeile care rămân gravide trebuie să-și contacteze imediat medicul.

Alăptarea

Nu se știe dacă sacituzumab govitecan sau metabolii săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan și timp de o lună după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Pe baza observațiilor făcute la animale, sacituzumab govitecan poate afecta fertilitatea femeilor aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind efectul sacituzumab govitecan asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sacituzumab govitecan are influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețală, oboseală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan au fost: neutropenie (67,6%), greață (62,6%), diaree (62,5%), oboseală (61,5%), alopecie (45,6%), anemie

(40,7%), constipație (36,2%), vărsături (33,6%), scădere a apetitului alimentar (25,7%), dispnee (22,1%) și dureri abdominale (20,2%).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse de gradul 3 sau mai mare au fost neutropenie (50,7%), leucopenie (10,5%), diaree (10,3%), anemie (9,3%), oboseală (6,8%), neutropenie febrilă (6,1%), hipofosfatemie (4,2%), dispnee (3,1%), limfopenie (2,9%), dureri abdominale (2,8%), greață (2,8%), vărsături (2,5%), hipopotasemie (2,5%), pneumonie (2,3%) și creșterea aspartat aminotransferazei (2,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse severe, raportate la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan, au fost neutropenia febrilă (4,8%), diaree (3,9%), neutropenie (2,6%) și pneumonie (2%).

Lista tabelară cu reacțiile adverse

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe datele combinate din trei studii clinice efectuate la 688 de pacienți la care s-a administrat sacituzumab govitecan 10 mg/kg greutate corporală, ca tratament pentru cancer mamar TNBC și HR+/HER2- metastazat. Expunerea mediană la sacituzumab govitecan la această populație a fost de 4,63 luni.

Frecvența reacțiilor adverse este bazată pe frecvența evenimentelor adverse generale, unde, un procent din evenimentele cu reacții adverse, poate avea alte cauze decât terapia cu sacituzumab govitecan, cum ar fi boala, alte medicamente sau cauze care nu prezintă legătură cu acestea. Severitatea reacțiilor adverse la medicament a fost evaluată în conformitate cu Criteriile terminologiei comune pentru evenimente adverse (CTCAE), care definesc gradul 1 = ușor, gradul 2 = moderat, gradul 3 = sever, gradul 4 = care pune viața în pericol și 5 = deces.

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme, organe și în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente (între $\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare (între $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse

Aparate, sisteme, organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări		
	Foarte frecvente	Infecție a tractului urinar Infecție a tractului respirator superior
	Frecvente	Sepsis Pneumonie Gripă Bronșită Rinofaringită Sinuzită Herpes oral
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Neutropenie ¹ Anemie ² Leucopenie ³ Limfopenie ⁴
	Frecvente	Neutropenie febrilă Trombocitopenie ⁵
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte frecvente	Hipersensibilitate ⁶

Aparate, sisteme, organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar Hipopotasemie Hipomagneziemie
	Frecvente	Deshidratare Hiperglicemie Hipofosfatemie Hipocalcemie Hiponatremie
Tulburări psihice		
	Foarte frecvente	Insomnie
	Frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Cefalee Amețeală
	Frecvente	Disgeuzie
Tulburări vasculare		
	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte frecvente	Dispnee ⁷ Tuse
	Frecvente	Epistaxis Tuse productivă Rinoree Congestie nazală Sindromul tusigen al căilor respiratorii superioare
Tulburări gastrointestinale		
	Foarte frecvente	Diaree Vărsături Greață Constipație Durere abdominală
	Frecvente	Colită neutropenică ⁸ Colită Stomatită Durere abdominală superioară Dispepsie Boală de reflux gastroesofagian Distensie abdominală
	Mai puțin frecvente	Enterită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Foarte frecvente	Alopecie Erupții cutanate tranzitorii Prurit
	Frecvente	Erupții maculopapulare Hiperpigmentare a pielii Dermatită acneiformă Xerodermie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte frecvente	Dureri de spate Artralgie
	Frecvente	Dureri musculo-scheletice la nivelul toracelui Spasme musculare
Tulburări renale și urinare		
	Frecvente	Hematurie Proteinurie Disurie
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare		

Aparate, sisteme, organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
	Foarte frecvente	Oboseală ⁹
	Frecvente	Durere Frisoane
Investigații diagnostice		
	Frecvente	Scădere în greutate Valori crescute ale fosfatazei alcaline în sânge Timp de tromboplastină parțial activat prelungit Valori crescute ale lactat dehidrogenazei în sânge
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
	Mai puțin frecvente	Reacție asociată perfuziei

1: Include următorii termeni preferați: neutropenie; valori scăzute ale numărului de neutrofile.

2: Include următorii termeni preferați: anemie; hemoglobină scăzută; valori scăzute ale numărului de globule roșii.

3: Include următorii termeni preferați: leucopenie; valori scăzute ale numărului de globule albe.

4: Include următorii termeni preferați: limfopenie; valori scăzute ale numărului de limfocite.

5: Include următorii termeni preferați: trombocitopenie; valori scăzute ale numărului de trombocite.

6: Evenimentele de hipersensibilitate raportate până la sfârșitul zilei, după administrarea tratamentului. Include evenimente codificate pentru următorii termeni preferați: dispnee, hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, eritem, disconfort toracic, rinită alergică, respirație șuierătoare, edem, urticarie, reacție anafilactică, ulcerăție orală, exfoliere a pielii, limbă tumefiată, constricție la nivelul gâtului.

7: Include următorii termeni preferați: dispnee; dispnee de efort

8: Include termenul preferat de colită neutropenică și evenimente raportate ca tiflită

9: Include următorii termeni preferați: oboseală, astenie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenie

Durata mediană de apariție a neutropeniei (inclusiv neutropenie febrilă) după începerea primului ciclu de tratament a fost de 16 zile. Durata mediană a neutropeniei a fost de 8 zile.

Neutropenia a apărut la 67,6% (465/688) dintre pacienții tratați cu sacituzumab govitecan, inclusiv o neutropenie de gradul 3-4 la 50,7% dintre pacienți. Neutropenia a fost motivul reducerii dozei pentru 12,4% dintre pacienți. Colita neutropenică a fost observată la 1% (7/688) dintre pacienți.

Neutropenia febrilă a apărut la 6,1% (42/688) dintre pacienții tratați cu sacituzumab govitecan. Neutropenia febrilă a fost motivul reducerii dozei pentru 2,9% dintre pacienți.

Utilizarea la pacienții cu activitate UGT1A1 redusă

Incidența neutropeniei de gradul 3-4 a fost de 60,6% (43/71) la pacienții homozigoți pentru alelele UGT1A1*28, 52,9% (144/272) la pacienții heterozigoți pentru alelele UGT1A1*28 și 49,1% (140/285) la pacienții homozigoți pentru alelele de tip sălbatic. Incidența neutropeniei febrile de gradul 3-4 a fost de 14,1% (10/71) la pacienții homozigoți pentru alelele UGT1A1*28, 5,9% (16/272) la pacienții heterozigoți pentru alelele UGT1A1*28 și 4,6% (13/285) la pacienții homozigoți pentru alelele de tip sălbatic. Incidența anemiei de gradul 3-4 a fost de 15,5% (11/71) la pacienții homozigoți pentru alelele UGT1A1*28, 7,4% (20/272) la pacienții heterozigoți pentru alelele UGT1A1*28 și 8,1% (23/285) la pacienții homozigoți pentru alelele de tip sălbatic.

Comparativ cu pacienții homozigoți pentru alelele de tip sălbatic, la pacienții homozigoți pentru alelele UGT1A1*28 și la pacienții heterozigoți pentru alelele UGT1A1*28 s-a observat un debut median mai precoce al neutropeniei și anemiei.

Diaree

Durata mediană de apariție a diareei după începerea primului ciclu de tratament a fost de 13 zile. Durata mediană a diareei a fost de 8 zile.

Diareea a apărut la 62,5% (430/688) dintre pacienții tratați cu sacituzumab govitecan. Evenimentele de gradul 3 au apărut la 10,3% (71/688) dintre pacienți. Trei din 688 de pacienți (< 1%) a întrerupt tratamentul din cauza diareei.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate raportate până la sfârșitul zilei, după administrarea dozei, au apărut la 33,0% (227/688) dintre pacienții tratați cu sacituzumab govitecan. Hipersensibilitatea de gradul 3 și peste a apărut la 1,7% (12/688) dintre pacienții tratați cu sacituzumab govitecan. Incidența reacțiilor de hipersensibilitate care au dus la oprirea permanentă a administrării de sacituzumab govitecan a fost de 0,1% (1/688).

Imunogenitate

În studiile clinice efectuate la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan, 9 (1,1%) din 785 de pacienți au dezvoltat anticorpi la sacituzumab govitecan; 6 dintre acești pacienți (0,8% din toți pacienții tratați cu sacituzumab govitecan) au prezentat anticorpi neutralizanți împotriva sacituzumab govitecan.

Categorii speciale de pacienți

Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește frecvența întreruperii administrării din cauza evenimentelor adverse la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri cu TNBCm. A existat o frecvență mai mare de întrerupere a administrării din cauza reacțiilor adverse la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (14%), comparativ cu pacienții mai tineri (3%), cu cancer mamar HR+/HER2- metastazat. A existat o rată de incidență mai mare a evenimentelor adverse grave la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste (67%), comparativ cu pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (43%) și pacienții cu vârsta sub 65 de ani (24%) cu cancer mamar HR+/HER2- metastazat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice, dozele mai mari de 18 mg/kg (aproximativ de 1,8 ori mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg/kg greutate corporală) au provocat creșterea incidenței neutropeniei severe.

În cazul supradozajului, pacienții trebuie monitorizați strict pentru semne sau simptome de reacții adverse, în special de neutropenie severă, și trebuie administrat un tratament corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, alți anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FX17.

Mecanism de acțiune

Sacituzumab govitecan se leagă de celulele canceroase care exprimă Trop-2 și este internalizat prin eliberarea ulterioară de SN-38 dintr-o legătură hidrolizabilă. SN-38 interacționează cu topoizomeraza I și previne relegarea șirurilor singulare induse de topoizomeraza I. Deteriorarea ADN rezultată duce la apoptoză și moarte celulară.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar nerezecabil sau metastazat triplu negativ (ASCENT)

Eficacitatea și siguranța sacituzumab govitecan au fost evaluate în cadrul ASCENT (IMMU-132-05), un studiu internațional de fază 3, multicentric, în regim deschis, randomizat, efectuat la 529 de pacienți cu cancer mamar avansat local și nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care a recidivat după cel puțin două (fără limită superioară) chimioterapii anterioare pentru cancer mamar. S-a stabilit că terapia precoce, în regim adjuvant sau în regim neoadjuvant, pentru o boală mai limitată, reprezintă unul dintre regimurile anterioare necesare dacă dezvoltarea bolii nerezecabile, avansată local sau metastazată a apărut în decurs de 12 luni de la finalizarea chimioterapiei. Toți pacienții au utilizat anterior tratament cu taxani în regim adjuvant, neoadjuvant sau avansat, cu excepția cazului în care aveau contraindicație sau prezentau intoleranță la taxani. A fost permisă utilizarea de inhibitori de poli-ADP-riboz-polimerază (PARP) pentru una dintre cele două chimioterapii anterioare la pacienții cu mutație a genelor BRCA1/BRCA2 documentată.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru administrarea de sacituzumab govitecan 10 mg/kg ca perfuzie intravenoasă în ziua 1 și ziua 8 a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile sau pentru tratamentul la alegerea medicului (Treatment of Physician's Choice, TPC), care presupunea scheme terapeutice în funcție de aria suprafeței corporale și conform informațiilor aprobate referitoare la medicament. TPC a fost ales de către medicul investigator înainte de randomizare, din una dintre următoarele scheme terapeutice cu un singur medicament: eribulină (n = 139), capecitabină (n = 33), gemcitabină (n = 38) sau vinorelbină (cu excepția cazurilor în care pacientul avea neuropatie $\geq$ gradul 2, n = 52). Au fost eligibili pacienții cu metastază cerebrală stabilă (tratați anterior, non-progresivi, fără terapie cu medicamente anticonvulsive și cu o doză stabilă de corticosteroizi timp de cel puțin 2 săptămâni). Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) pentru determinarea metastazelor cerebrale a fost necesară doar pentru pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute sau suspectate. Pacienții cu boala Gilbert cunoscută, afecțiuni doar la nivelul oaselor, istoric cunoscut de angină pectorală instabilă, infarct miocardic sau insuficiență cardiacă congestivă, boli intestinale inflamatorii cronice active sau perforație gastrointestinală (GI), infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), hepatită B sau C activă, administrare de vaccin cu virus viu în ultimele 30 de zile sau care au utilizat anterior irinotecan au fost excluși.

Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) a pacienților fără metastaze cerebrale la inițiere (de exemplu, Brain Metastases Negative population - BMNeg), conform măsurătorilor realizate de un grup de revizuire centralizat, independent și în regim orb (Blinded, Independent, Centralised Review, BICR) de experți în radiologie, folosindu-se criteriile de evaluare a răspunsurilor pentru tumori solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SFP conform BICR pentru populația globală, incluzând toți pacienții, cu și fără metastaze cerebrale, supraviețuire generală (SG), o rată de răspuns obiectivă (RRO) și durata de răspuns obiectivă (DRO).

Analiza principală a inclus 235 de pacienți BMNeg în grupul de tratament cu sacituzumab govitecan și 233 de pacienți BMNeg în grupul TPC. Analiza populației globale a inclus 267 de pacienți în grupul de tratament cu sacituzumab govitecan și 262 de pacienți în grupul TPC.

Caracteristicile demografice și inițiale ale populației globale (n = 529) au fost: vârsta medie de 54 de ani (interval: 27-82 ani) și 81% < 65 de ani, 99,6% femei, 79% caucazieni, 12% negrozii, numărul mediu de terapii sistemice anterioare a fost 4, 69% au utilizat anterior 2 sau 3 chimioterapii, 31% au utilizat anterior >3 chimioterapii, 42% au avut metastaze hepatice, 12% aveau metastaze cerebrale la momentul includerii în studiu sau aveau un istoric de metastaze cerebrale. 8% aveau status pozitiv pentru mutația BRCA1/BRCA2; statusul BRCA a fost disponibil pentru 339 de pacienți. La începerea studiului, toți pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 (43%) sau 1 (57%). Durata mediană de la diagnosticarea stadiului 4 la începerea studiului a fost de 16,2 luni (interval: -0,4 și 202,9 luni). Cele mai frecvente chimioterapii anterioare au fost cu ciclofosfamidă (83%), antraciclină (83%) inclusiv doxorubicină (53%), paclitaxel (78%), carboplatină (65%), capecitabină (67%),

gemcitabină (36%), docetaxel (35%) și eribulină (33%). În general, 29% dintre pacienții au utilizat anterior terapie PD-1/PD-L1. Treisprezece la sută dintre pacienții din grupul de tratament cu sacituzumab govitecan din populația globală au utilizat anterior o singură linie de terapie sistemică, în stadiul metastazat.

Rezultatele de eficacitate obținute la populația BMNeg au indicat o îmbunătățire statistic semnificativă a SFP și SG pentru tratamentul cu sacituzumab govitecan, față de TPC, cu rate ale riscului relativ (RR) de 0,41 (n=468; ÎI 95%: 0,32; 0,52; valoare p: <0,0001) și, respectiv, 0,48 (n=468; ÎI 95%: 0,38; 0,59; valoare p: <0,0001). Mediana SFP a fost de 5,6 luni, comparativ cu 1,7 luni, iar mediana SG a fost de 12,1 luni, comparativ cu 6,7 luni, la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan, respectiv TPC.

Rezultatele eficacității la populația globală au fost similare cu rezultatele obținute la populația BMNeg în analiza finală specificată în prealabil (data de întrerupere 11 martie 2020) și sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Criteriile finale de eficacitate (populația globală) – analiză finală specificată în prealabil

	Analiză finală specificată în prealabil (data întreruperii 11 martie 2020)	
	Sacituzumab govitecan n=267	Tratament la alegerea medicului (TPC) n=262
Supraviețuirea fără progresie ¹		
Număr de evenimente (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Mediana SFP în luni (ÎÎ 95%)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,43 (0,35, 0,54)	
valoare p ²	<0,0001	
Rată de supraviețuire globală		
Număr de decese (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Mediana SG în luni (ÎÎ 95%)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,51 (0,41, 0,62)	
valoare p ²	<0,0001	
Rată globală de răspuns (RRO)		
Număr de respondenți (%)	83 (31)	11 (4)
Probabilitate relativă (ÎÎ 95%)	10,99 (5,66; 21,36)	
valoare p ³	<0,0001	
Răspuns complet, n (%)	10 (4)	2 (1)
Răspuns parțial, n (%)	73 (27)	9 (3)
Durata răspunsului (DRO)		
Mediana DRO în luni (ÎÎ 95%)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; NE)

1 SFP este definit ca timpul de la data randomizării la data primei progresii a bolii dovedite radiologic sau la deces din orice motiv, indiferent care apare prima.

2 Test de rang logaritmic stratificat pentru factori de stratificare: numărul de chimioterapii anterioare, prezența metastazelor cerebrale cunoscute la începutul studiului și regiunea.

3 Pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel.

ÎI = Interval de încredere

Într-o analiză actualizată privind eficacitatea (blocare bază de date finală pe 25 februarie 2021), rezultatele au fost similare cu analiza finală specificată în prealabil. Mediana SFP în funcție de BICR a fost de 4,8 luni comparativ cu 1,7 luni la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan și, respectiv, TPC (HR de 0,41; ÎI 95%: 0,33, 0,52). Mediana SG a fost de 11,8 luni comparativ cu 6,9 luni (RR de 0,51; ÎI 95%: 0,42, 0,63). Curbele Kaplan-Meier pentru SFP actualizat în funcție de BICR și SG sunt prezentate în Figurile 1 și 2.

Figura 1: Durata de supraviețuire fără progresia bolii (populația totală; blocare bază de date finală pe 25 februarie 2021) după BICR

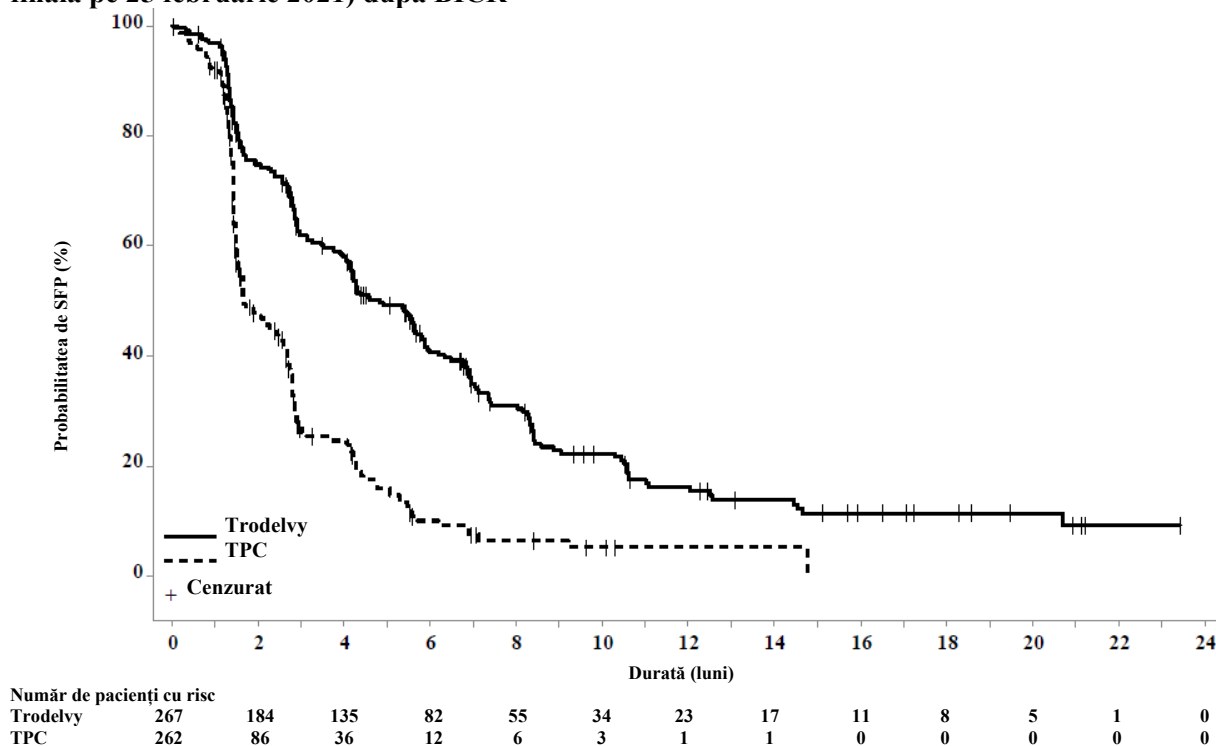
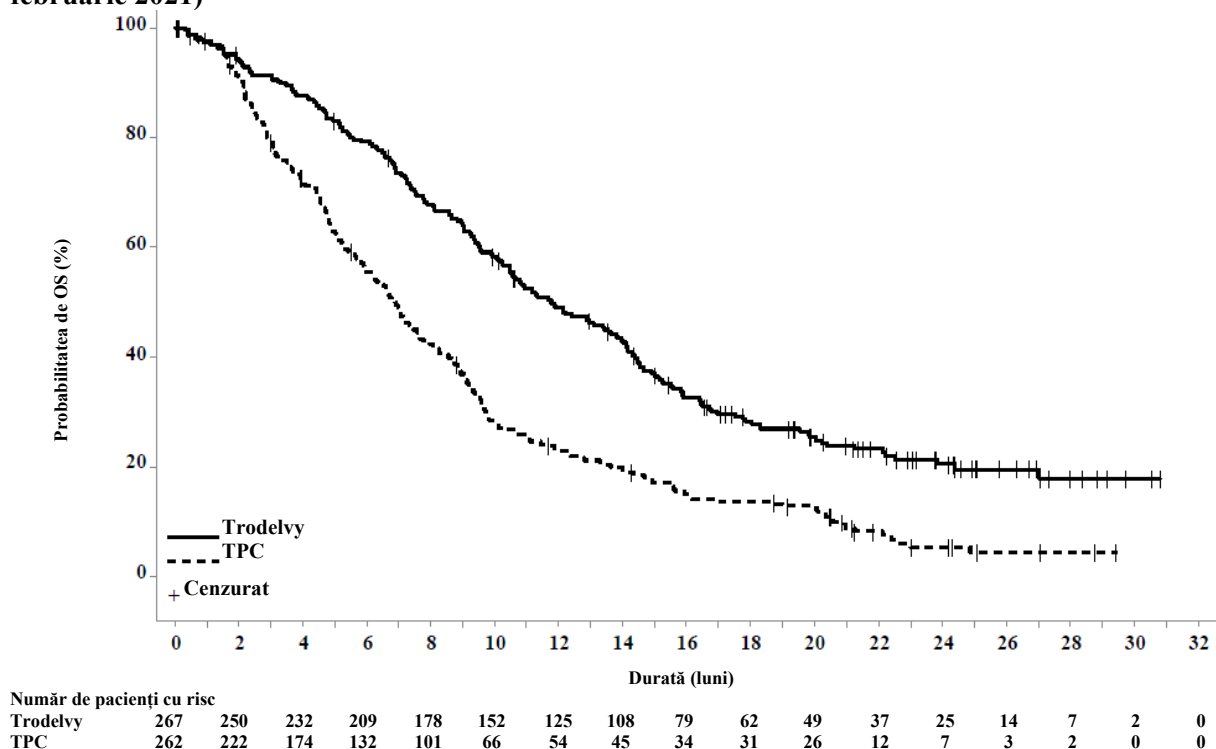


Figura 2: Rată de supraviețuire globală (populația totală; blocare bază de date finală pe 25 februarie 2021)



Analiză de subgrup

În cadrul analizelor de subgrup, îmbunătățirile SFP și SG la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan, față de TPC, au fost consistente pentru toate subgrupele de pacienți, indiferent de vârstă, rasă, status BRCA, numărul de terapii sistemice anterioare totale (2 și > 2, 2-3 și > 3) și în stadiul metastazat (1 și > 1), terapiile anterioare cu antraciclină sau PDL1 și metastaze hepatice.

Metastaze cerebrale

O analiză exploratorie a SFP și SG la pacienții cu metastaze cerebrale tratați anterior, stabili, a indicat un RR stratificat de 0,65 (n=61; ÎI 95%: 0,35; 1,22) și, respectiv, de 0,87 (n=61; ÎI 95%: 0,47; 1,63). Mediana SFP a fost de 2,8 luni comparativ cu 1,6 luni, iar mediana SG a fost de 6,8 luni comparativ cu 7,5 luni, la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan și, respectiv, TPC.

Expresie Trop-2

Analizele de subgrup suplimentare au fost realizate pentru evaluarea eficacității în funcție de nivelurile de expresie Trop-2 ale tumorii, iar rezultatele au fost consistente pentru toate metodele diferite de acordare a scorurilor. La pacienții cu niveluri reduse de Trop-2, beneficiul sacituzumab govitecan față de TPC a fost confirmat prin metoda scorului H membrană pe cvartile, în privința SFP (RR 0,64; ÎI 95%: 0,37; 1,11) și SG (RR de 0,71; ÎI 95%: 0,42; 1,21).

Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (HR) pozitiv/receptor al factorului uman de creștere epidermică de tip 2 (HER2) negativ (TROPiCS-02)

Eficacitatea sacituzumab govitecan a fost evaluată într-un studiu multicentric, deschis, randomizat TROPiCS-02 (IMMU-132-09), efectuat la 543 de pacienți cu cancer mamar HR-pozitiv nerezecabil local avansat sau metastazat, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) a căror boală a progresat după oricare dintre următoarele tratamente: un inhibitor CDK 4/6, terapie endocrină și un taxan; pacienților li s-au administrat cel puțin două chimioterapii anterioare în stadiu metastazat (dintre care una ar fi putut fi în context neoadjuvant sau adjuvant dacă progresia sau recurența au apărut în decurs de 12 luni de la finalizarea chimioterapiei). Pacienții cu afecțiuni doar la nivelul oaselor, cei cu boală intestinală inflamatorie cronică activă și istoric cunoscut de obstrucție intestinală, cu istoric cunoscut de angină instabilă sau infarct miocardic sau insuficiență cardiacă congestivă sau infecție activă cu hepatită B sau C au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra sacituzumab govitecan 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 de zile (n=272) sau TPC (n=271). TPC a fost ales de către medicul investigator înainte de randomizare, din una dintre următoarele scheme terapeutice cu un singur medicament: eribulină (n=130), vinorelbină (n=63), gemcitabină (n=56) sau capecitabină (n=22). Randomizarea a fost stratificată pe baza schemelor terapeutice anterioare de chimioterapie pentru boala metastatică (2 versus 3-4), metastazele viscerale (da versus nu) și terapia endocrină în stadiu metastatic timp de cel puțin 6 luni (da versus nu).

Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile. Criteriul principal pentru evaluarea eficacității rezultatului a fost SFP, determinat prin BICR conform RECIST v1.1. Criterii suplimentare folosite pentru determinarea rezultatului de eficacitate au fost SG, RRO prin BICR și DRO prin BICR.

Vârsta mediană a populației studiate a fost de 56 de ani (interval: 27-86 de ani), iar 26% dintre pacienți aveau 65 de ani sau peste. Aproape toți pacienții au fost femei (99%). Majoritatea pacienților au fost caucazieni (67%); 4% au fost negroizi, 3% asiatici și 26% erau de rasă necunoscută. Pacienților li s-au administrat, în medie, 7 (interval: 3 până la 17) scheme terapeutice sistemice anterioare în orice context și 3 (interval: 0 până la 8) regimuri anterioare de chimioterapie sistemică în context metastatic. Aproximativ 42% dintre pacienți primiseră 2 scheme de chimioterapie anterioare pentru boala metastatică, comparativ cu 58% dintre pacienții care primiseră 3 până la 4 scheme de chimioterapie anterioare. Majoritatea pacienților au primit terapie endocrină în context metastatic timp de ≥ 6 luni (86%). Pacienții au avut un status performanță ECOG de 0 (44%) sau 1 (56%). Nouăzeci și cinci la sută dintre pacienți aveau metastaze viscerale; 4,6% dintre pacienți aveau metastaze cerebrale stabile, tratate anterior.

Sacituzumab govitecan a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP prin BICR și SG, comparativ cu TPC. Îmbunătățirea SFP prin BICR și SG a fost în general consecventă între subgrupurile specificate în prealabil. Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Criteriile finale de eficacitate – analiză finală specificată în prealabil

	Sacituzumab govitecan n=272	TPC n=271
Supraviețuirea fără progresie prin BICR ¹		
Număr de evenimente (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
Mediana SFP în luni (Î 95%)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Risc relativ (Î 95%)	0,661 (0,529; 0,826)	
valoare p ²	0,0003	
Rata SFP la 12 luni (Î 95%)	21,3 (15,2; 28,1)	7,1 (2,8; 13.9)
Rată de supraviețuire globală ³		
Număr de decese (%)	191 (70,2%)	199 (73.4%)
Mediana SG în luni (Î 95%)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12.7)
Risc relativ (Î 95%)	0,789 (0,646; 0,964)	
valoare p ²	0,0200	
Rată de răspuns obiectiv prin BICR ³		
Număr de respondenți (%)	57 (21,0%)	38 (14%)
Probabilitate relativă (Î 95%)	1,625 (1,034; 2,555)	
valoare p ³	0,0348	

1 SFP este definit ca timpul de la data randomizării la data primei progresii a bolii dovedite radiologic sau la deces, din orice cauză, indiferent care apare prima (data limită pentru blocarea datelor: 3 ianuarie 2022).

2 Test de rang logaritmizat stratificat pentru factori de stratificare: schemele terapeutice anterioare de chimioterapie pentru boala metastatică (2 versus 3-4), metastazele viscerale (da versus nu) și terapia endocrină în context metastatic timp de cel puțin 6 luni (da versus nu).

3 Pe baza celei de-a doua analize intermediare a SG (data limită pentru blocarea datelor: 1 iulie 2022).

BICR = revizuire centralizată, independentă și în regim orb; Î = Interval de încredere

Într-o analiză actualizată a eficacității cu o durată mediană de monitorizare de 12,8 luni (data limită pentru blocarea datelor: 1 decembrie 2022), rezultatele au fost în concordanță cu analiza finală specificată în prealabil. Mediana SFP prin BICR a fost de 5,5 luni față de 4,0 luni, la pacienții tratați cu sacituzumab govitecan și, respectiv, TPC (RR de 0,65; Î 95%: 0,53; 0,81). SG mediană a fost de 14,5 luni față de, respectiv, 11,2 luni (RR de 0,79; Î 95%: 0,65; 0,95). Curbele Kaplan-Meier pentru SFP actualizate prin BICR și SG sunt prezentate în Figurile 3 și 4.

Figura 3: Supraviețuirea fără progresie prin BICR (data limită pentru blocarea datelor: 1 decembrie 2022)

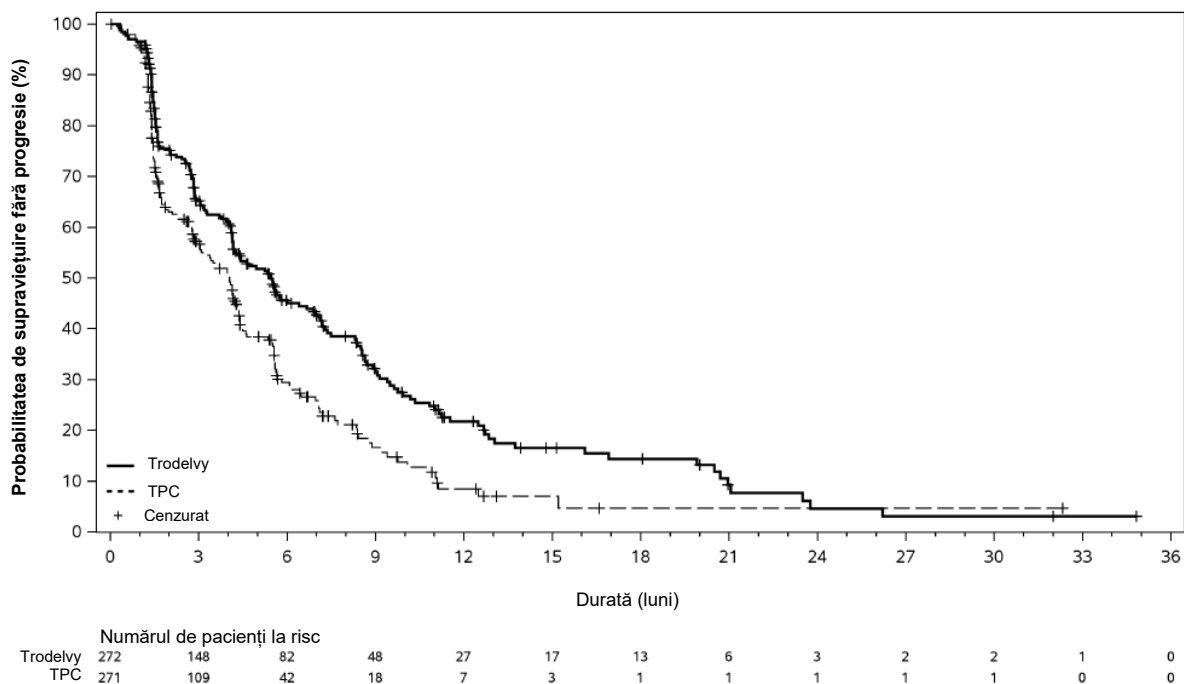
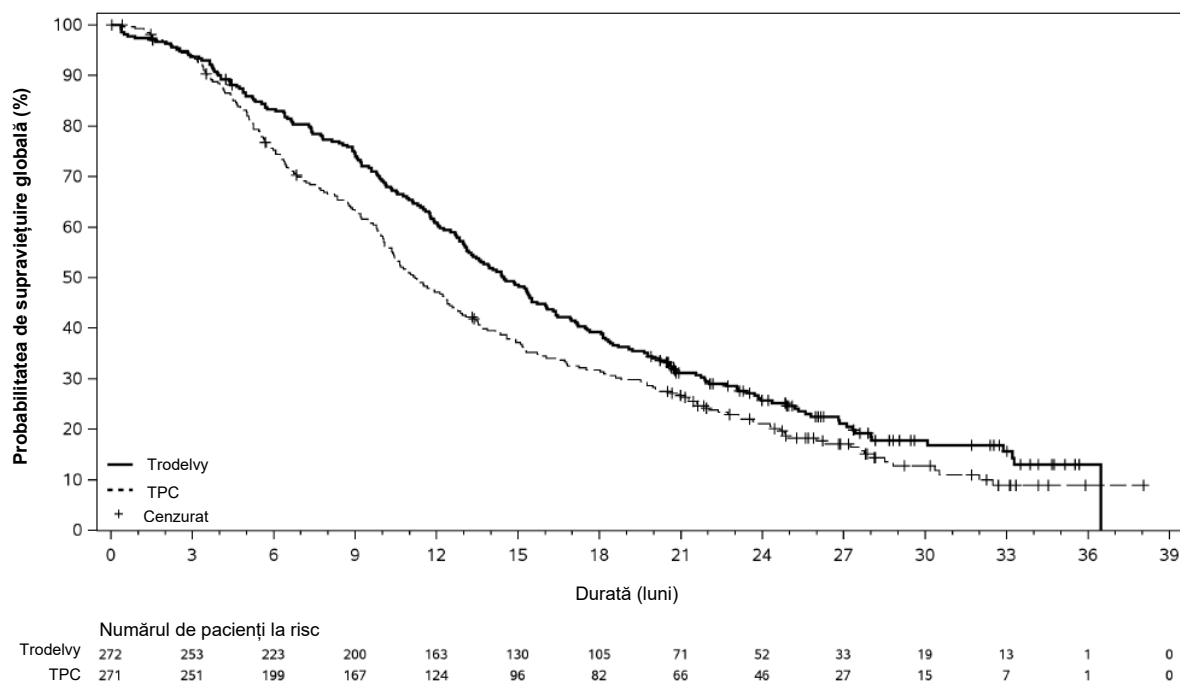


Figura 4: Supraviețuirea globală (data limită pentru blocarea datelor: 1 decembrie 2022)



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu sacituzumab govitecan la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului de sân (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice serice ale sacituzumab govitecan și SN-38 au fost evaluate în cadrul studiului ASCENT, la o populație de pacienți mTNBC la care s-a administrat sacituzumab govitecan

în monoterapie, la o doză de 10 mg/kg greutate corporală. Parametrii farmacocinetici ai sacituzumab govitecan și SN-38 liber sunt prezentați în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezumatul parametrilor FC (CV%) medii pentru sacituzumab govitecan și SN-38 liber

	Sacituzumab govitecan	SN-38 liber
C_{max} [ng/ml]	242 000 (22%)	91 (65%)
ASC_{0-168} [ng x oră/ml]	5 560 000 (24%)	2 730 (41%)

C_{max} : concentrație serică maximă

ASC_{0-168} : aria de sub curba concentrației serice în 168 de ore

Distribuție

Pe baza analizelor farmacocinetice asupra populației, volumul de distribuție al sacituzumab govitecan, la starea de echilibru, a fost de 3,58 l.

Eliminare

Mediana timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru sacituzumab govitecan și SN-38 liber, la pacienții cu cancer mamar metastazat triplu negativ, a fost de 23,4 și, respectiv, 17,6 ore. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul pentru sacituzumab govitecan a fost de 0,128 l/oră.

Metabolizare

Nu a fost desfășurat niciun studiu cu privire la metabolizarea sacituzumab govitecan.

SN-38 (subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan) este metabolizată prin intermediul UGT1A1.

Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice pentru pacienții tratați cu sacituzumab govitecan ($n = 789$) nu au indicat niciun efect al vârstei, rasei sau insuficienței renale ușoare sau moderate asupra proprietăților farmacocinetice ale sacituzumab govitecan.

Insuficiență renală

Se cunoaște faptul că eliminarea renală contribuie foarte puțin la excreția SN-38, subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan. Nu există date despre proprietățile farmacocinetice ale sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal ($Cl_{Cr} \leq 15$ ml/minut).

Insuficiență hepatică

Expunerea la sacituzumab govitecan este asemănătoare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq$ LSVN și valori serice ale AST $>$ LSVN sau bilirubinemie $> 1,0$ și $\leq 1,5$ LSVN și valori serice ale AST de orice nivel; $n = 257$) cu pacienții cu funcție hepatică normală (bilirubinemie și valori serice ale AST $\leq$ LSVN; $n = 526$).

Nu se cunoaște expunerea la sacituzumab govitecan și SN-38 liber la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

SN-38 a avut efecte clastogene într-un test *in vitro* pe micronuclee celulare de mamifere din celule ovariene de hamster chinezesc și nu a fost mutagen în cadrul unei evaluări *in vitro* a mutației bacteriene inverse (Ames).

În cadrul unui studiu asupra toxicității după doze repetate efectuat la maimuțe cynomolgus, administrarea intravenoasă de sacituzumab govitecan a cauzat atrofie endometrială, hemoragie uterină, atrezie foliculară ovariană crescută și atrofie a celulelor epiteliale vaginale la doze ≥ 60 mg/kg (de 1,9

ori mai mari decât doza de 10 mg/kg recomandată la oameni, pe baza scalării alometrice a greutatei corporale).

Datele non-clinice pentru noul excipient MES nu identifică niciun risc special pentru oameni, pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

2-(*N*-morfolino) acid etan sulfonic (MES)

Polisorbat 80 (E433)

Dihidrat de trehaloză

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioadă de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat pentru prepararea soluției diluate pentru perfuzie. În cazul în care nu este utilizată imediat, punga de perfuzie care conține soluția diluată poate fi păstrată la frigider (între 2 °C și 8 °C) timp de până la 24 ore, protejată de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă incoloră de tip I, de 50 ml, cu dop din elastomer butilic și sigilat cu o capsă de etanșare din aluminiu, care conține 200 mg de sacituzumab govitecan.

Fiecare ambalaj conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trodelvy este un medicament citotoxic. Trebuie respectate procedurile speciale de manipulare și eliminare aplicabile.

Reconstituire

- Se calculează doza necesară (mg) de Trodelvy în funcție de greutatea corporală a pacientului la începutul fiecărui ciclu de tratament (sau mai des, dacă greutatea corporală a pacientului s-a modificat cu mai mult de 10% de la ultima administrare).
- Se lasă numărul de flacoane necesare să se încălzească la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C).

- Folosind o seringă sterilă, se injectează ușor 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în fiecare flacon. Concentrația rezultată va fi de 10 mg/ml.
- Se rotesc ușor flacoanele și se lasă să se dizolve până la 15 minute. A nu se agita. Medicamentul trebuie verificat vizual pentru particule materiale și modificări de culoare înainte de administrare. Soluția nu trebuie să conțină particule vizibile și trebuie să fie limpede și galbenă. A nu se utiliza soluția reconstituită dacă aceasta este tulbure sau prezintă modificări de culoare.
- Se va utiliza imediat pentru prepararea unei soluții diluate pentru perfuzare.

Diluire

- Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită, pentru obținerea dozei corespunzătoare, în funcție de greutatea corporală a pacientului.
- Se determină volumul final al soluției perfuzabile pentru administrarea dozei corespunzătoare pentru un interval de concentrație de sacituzumab govitecan între 1,1 mg/ml și 3,4 mg/ml.
- Se extrage și se elimină un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie finală, echivalent cu volumul necesar de soluție reconstituită.
- Se extrage cantitatea calculată de soluție reconstituită din flacon, folosind o seringă. Se elimină orice cantitate neutilizată de substanță rămasă în flacon.
- Pentru a minimiza formarea de spumă, se injectează ușor volumul necesar de soluție reconstituită într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil, poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă) sau etilenă/acetat de vinil. A nu se agita conținutul.
- Dacă este necesar, se reglează volumul din punga de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru obținerea unei concentrații între 1,1 mg/ml și 3,4 mg/ml. Trebuie utilizată doar soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), deoarece stabilitatea medicamentului reconstituit nu a fost determinată cu alte soluții uzuale pentru perfuzare.
- În cazul în care nu este utilizată imediat, punga de perfuzie care conține soluția diluată poate fi păstrată la frigider, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, timp de până la 24 ore, protejată de lumină. A nu se congela. După păstrarea la frigider, soluția diluată trebuie administrată în decurs de 8 ore (incluzând timpul de perfuzare), la o temperatură a camerei de până la 25 °C.

Administrare

- Trodelvy se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă. Punga de perfuzie se va feri de lumină. Punga de perfuzie trebuie acoperită în timpul administrării la pacient, până la finalizarea tratamentului. Nu este necesară acoperirea tubulaturii de perfuzie sau utilizarea unei tubulaturi cu protecție împotriva luminii în timpul perfuzării.
- Se poate utiliza o pompă de perfuzie.
- Nu se va combina și nu se va administra Trodelvy sub formă de perfuzie împreună cu alte medicamente.
- La finalizarea perfuziei, linia intravenoasă se va clăti cu 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
 Carrigtohill
 County Cork, T45 DP77
 Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1592/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia km 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Italia

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork, T45 DP77
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la solicitarea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR**CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trodelvy 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
sacituzumab govitecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere conține sacituzumab govitecan 200 mg. După reconstituire, un ml de soluție conține sacituzumab govitecan 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: 2-(N-morfolino) acid etan sulfonic (MES), polisorbit 80, dihidrat de trehaloză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1592/001

13. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trodelvy 200 mg pulbere pentru concentrat
sacituzumab govitecan
Pentru administrare IV după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PER MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg
10 mg/ml după reconstituire

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Trodelvy 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă sacituzumab govitecan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trodelvy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Trodelvy
3. Cum se administrează Trodelvy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trodelvy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trodelvy și pentru ce se utilizează

Trodelvy este un medicament pentru cancer care conține substanța activă sacituzumab govitecan. O componentă a medicamentului este un anticorp monoclonal, care se atașează în mod specific de o proteină de pe suprafața celulelor din cancerul de sân denumite Trop-2. Cealaltă componentă activă a Trodelvy este SN-38, o substanță care poate distruge celulele canceroase. După ce medicamentul se atașează la celulele canceroase, SN-38 intră în celulele canceroase și le distruge, ajutându-vă astfel să luptați împotriva cancerului.

Trodelvy este utilizat la adulți pentru tratarea unui tip de cancer la sân, numit cancer de sân triplu negativ (TNBC). Trodelvy trebuie utilizat numai la pacienții care au primit înainte cel puțin două alte tratamente pentru cancer, inclusiv cel puțin unul pentru cancer avansat local sau cancer metastazat.

Trodelvy este utilizat la adulți pentru tratarea unui tip de cancer la sân, numit cancer de sân receptor hormonal pozitiv (HR+), cancer de sân cu receptor al factorului uman de creștere epidermică de tip 2 negativ (HER2-). Trodelvy trebuie utilizat numai la pacienții care au primit tratament anterior, inclusiv terapie hormonală împotriva cancerului și cel puțin alte două tratamente suplimentare pentru cancer local avansat sau cancer metastazat.

Acest medicament este utilizat atunci când cancerul nu poate fi îndepărtat prin operație, deoarece acesta s-a răspândit în zonele din afara sânelui (avansare locală) sau în alte locuri de pe corp (metastazat).

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta în cazul în care aveți întrebări legate de modul de funcționare a Trodelvy și de motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Trodelvy

Nu trebuie să utilizați Trodelvy dacă sunteți **alergic** la **sacituzumab govitecan** sau la oricare dintre celelalte **componente** ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). În cazul în care credeți că sunteți alergic, solicitați sfatul medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Reacții asociate cu perfuzia

Trodelvy este administrat prin picurare într-o venă. Este posibil ca unele persoane să dezvolte reacții asociate perfuzării, care pot fi severe sau pot pune viața în pericol. **Solicitați asistență medicală de urgență** în cazul în care observați oricare dintre următoarele semne și simptome ale **reacțiilor adverse asociate cu perfuzia**:

- mâncărimi
- apariția bruscă a unor umflături sau zone circulare de culoare roșu deschis pe piele
- febră
- frisoane severe bruște însoțite de senzație de frig
- transpirație excesivă
- dificultăți la respirație și respirație șuierătoare
- dureri în piept, palpitații cardiace

Medicul dumneavoastră vă poate administra anumite medicamente înainte de Trodelvy, pentru a vă ajuta la ameliorarea acestor simptome. În timpul fiecărei perfuzii și timp de 30 de minute după acestea veți fi monitorizați îndeaproape pentru aceste semne și simptome ale reacțiilor asociate cu perfuzia. Medicul dumneavoastră va reduce rata de perfuzare sau va opri perfuzia în cazul în care dezvoltăți o reacție severă asociată cu perfuzia.

Neutropenie

Acest medicament poate cauza neutropenie, o afecțiune în care există prea puține neutrofile în sânge, ceea ce crește riscul de infecții. Aceste infecții pot fi severe, vă pot pune viața în pericol și pot duce la deces. **Solicitați asistență medicală de urgență** în cazul în care aveți următoarele semne și simptome ale **neutropeniei sau infecții**:

- febră (temperatură de 38,5 °C sau mai mare)
- frisoane sau transpirație
- dureri în gât, dureri în cavitatea bucală sau dureri de dinți
- dureri de stomac
- durere în zona anusului
- durere sau arsuri în timpul urinării sau urinări mai dese
- diaree și dureri în zona anusului
- tuse sau dificultăți la respirație

Medicul dumneavoastră vă va preleva probe de sânge pentru a vă monitoriza nivelul neutrofilelor din sânge. Nu veți primi Trodelvy în cazul în care numărul de neutrofile este mai mic de un anumit nivel în ziua 1 sau ziua 8 a oricărui ciclu de tratament.

Medicul dumneavoastră va ajusta cantitatea de medicamente pe care o primiți în cazul în care suferiți de neutropenie severă.

Diaree

Solicitați asistență medicală de urgență în cazul în care aveți **diaree severă** în timp ce vi se administrează Trodelvy.

Tratamentul cu Trodelvy va fi amânat până la ameliorarea diareei. Vi se va administra loperamidă pentru tratarea diareei, atât timp cât nu aveți nicio infecție. Dacă este necesar, vi se vor administra și lichide.

Medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente, cum ar fi atropină, pentru a vă ajuta cu crampele stomacale, diareea și saliva în exces din cavitatea bucală, înainte de următoarea perfuzie de tratament.

Diareea poate duce la deshidratare și leziuni renale bruște. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați urină de culoare închisă sau observați scăderea volumului de urină.

Greață și vărsături

Acest medicament poate provoca greață și vărsături. **Solicitați asistență medicală de urgență** în cazul în care prezentați **greață și vărsături** severe în timp ce vi se administrează Trodelvy.

Medicul dumneavoastră vă poate administra unele medicamente înainte de terapia împotriva cancerului și între sesiunile de perfuzie, pentru a vă ajuta la ameliorarea stării de greață și a vărsăturilor. **Nu vi se va administra** Trodelvy în cazul în care prezentați **greață și vărsături severe** și veți fi tratat cu Trodelvy doar după stabilizarea simptomelor.

Pacienții care au gena UGT1A1*28

Unii pacienți sunt mai predispuși să aibă anumite reacții adverse la medicament din cauza alăturirii genetice. În cazul în care aveți gena UGT1A1*28, corpul dumneavoastră descompune mai lent medicamentul. Aceasta înseamnă că sunteți mai predispuși să dezvoltați anumite reacții adverse (precum neutropenia, cu sau fără febră și număr redus de eritrocite (anemie)) decât persoanele care nu au această genă. Acești pacienți vor fi monitorizați îndeaproape de medicul lor.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Trodelvy în cazul în care:

- aveți probleme ale ficatului
- aveți probleme ale rinichilor
- sunteți femeie aflată la vârstă fertilă (vezi „Sarcina”, „Contracepția pentru bărbați și femei” și „Alăptarea”)
- luați medicamente pentru tratarea altor afecțiuni (vezi „Trodelvy împreună cu alte medicamente”)
- ați avut probleme când vi s-au administrat alte perfuzii în trecut.

În timp ce vi se administrează Trodelvy, medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape pentru reacții adverse. În cazul în care dezvoltați reacții adverse severe, medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente în vederea tratării acestor reacții adverse, iar apariția acestora poate face necesară modificarea cantității de Trodelvy administrate sau poate duce la oprirea permanentă a administrării Trodelvy.

Vezi pct. 4 pentru o listă cu toate reacțiile adverse posibile asociate cu Trodelvy.

Copii și adolescenți

Trodelvy nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații despre cum funcționează la acest grup de vârstă.

Trodelvy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați **orice alte medicamente**.

Unele medicamente pot afecta modul de acționare al medicamentului Trodelvy și pot crește concentrația de substanță activă a Trodelvy din sânge, crescând riscul de apariție a reacțiilor adverse. Acestea sunt:

- **propofol**, administrat sub formă de anestezic în cadrul operațiilor.
- **ketoconazol**, folosit pentru tratarea infecțiilor fungice.
- **inhibitori ai tirozin kinazei**, folosiți pentru tratarea cancerului (medicamente care au terminația „nib”).

Unele medicamente pot scădea concentrația de substanță activă a Trodelvy din sânge, reducându-i efectele:

- **carbamazepină** sau **fentoină**, folosite pentru tratarea epilepsiei.
- **rifampicină**, folosită pentru tratarea tuberculozei.
- **ritonavir** sau **tipranavir**, folosite pentru tratarea infecțiilor HIV.

Sarcina

Trodelvy **nu trebuie administrat** în timpul sarcinii deoarece poate afecta fătul. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Contracepția pentru bărbați și femei

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trodelvy și timp de 6 luni după ultima doză de Trodelvy.

Bărbații cu parteneri de sex feminin care pot rămâne gravide trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză de Trodelvy.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Trodelvy și timp de 1 lună după ultima doză. Nu se știe dacă acest medicament este transferat în laptele mamei și dacă poate afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trodelvy vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, de exemplu, ameteală, oboseală. Prin urmare, trebuie să aveți grijă atunci când conduceți vehicule, folosiți scule sau acționați utilaje după administrarea Trodelvy.

3. Cum se administrează Trodelvy

Trodelvy vi se va administra numai de către medicul dumneavoastră sau o asistentă cu experiență în utilizarea terapiei împotriva cancerului.

Este important ca medicul sau asistenta care se ocupă de îngrijirea dumneavoastră să se asigure că puteți utiliza medicamentul, prin efectuarea unui test de sânge înainte administrării tratamentului.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu Trodelvy

Înainte de a vi se administra medicamentul Trodelvy vi se vor administra alte medicamente, care vă vor ajuta la combaterea reacțiilor asociate cu perfuzia și pentru orice stare de greață sau vărsături. Medicul dumneavoastră va decide ce medicamente vă sunt necesare și dozele acestora.

Ce cantitate de Trodelvy vi se va administra

Tratamentul pentru tipul dumneavoastră de cancer se repetă în cicluri a câte 21 de zile (3 săptămâni). Doza recomandată de Trodelvy este de **10 mg/kg greutate corporală** la începutul fiecărui ciclu (ziua 1 a fiecărui ciclu) și din nou după o săptămână (ziua 8 a fiecărui ciclu).

Cum vi se va administra medicamentul

Un medic sau o asistentă vă va administra medicamentul prin intermediul unei perfuzii intravenoase (prin picurare în venă).

Prima perfuzie: prima perfuzie de medicament vi se va administra pe parcursul a 3 ore.

A doua și următoarele perfuzii: celelalte perfuzii vi se vor administra pe parcursul a 1 sau 2 ore, în cazul în care prima perfuzie a decurs fără probleme.

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va monitoriza în timpul perfuziei și timp de 30 de minute după fiecare perfuzie, pentru semne și simptome de reacții asociate cu perfuzia.

Reacții asociate cu perfuzia

Medicul dumneavoastră va reduce rata de perfuzare a medicamentului în cazul în care dezvoltăți o reacție asociată cu perfuzia. Administrarea medicamentului va fi întreruptă în cazul în care reacția asociată perfuziei vă pune viața în pericol. Vezi pct. 2.

Doza de medicament în cazul dezvoltării unor reacții adverse

Medicul dumneavoastră poate schimba doza sau întrerupe administrarea în cazul în care dezvoltăți anumite reacții adverse. Vezi pct. 4.

Dacă vi se administrează o doză mai mare de Trodelvy decât ar trebui

Deoarece perfuzia este administrată de către medicul dumneavoastră sau de către alt personal calificat în mod corespunzător, este puțin probabil să vi se administreze o supradoză. Însă, dacă totuși vi se administrează o doză prea mare de medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă va administra un tratament suplimentar, după caz.

Dacă omiteți o doză de Trodelvy

În cazul în care uitați sau ratați programarea, contactați-vă medicul sau centrul de tratament pentru a vă face o altă programare, cât mai curând posibil. Nu așteptați până la următoarea vizită planificată. Pentru un tratament cât mai eficient, este foarte important să nu omiteți o doză.

Dacă încetați să mai luați Trodelvy

Nu trebuie să încetați administrarea terapiei mai devreme, fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Terapia împotriva cancerului de sân cu Trodelvy necesită, de obicei, mai multe cicluri de tratament. Numărul de perfuzii depinde de modul în care răspundeți la tratament. Prin urmare, trebuie să continuați terapia cu Trodelvy, chiar dacă simptomele se îmbunătățesc și până când medicul dumneavoastră decide oprirea administrării Trodelvy. În cazul întreruperii tratamentului prea devreme, simptomele pot recidiva.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Solicitați asistență medicală de urgență în cazul în care observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- **Număr redus de celule albe (neutropenie)** care poate cauza următoarele semne și simptome:
 - febră, o temperatură corporală de 38,5 °C sau mai mare: aceasta se numește neutropenie febrilă
 - frisoane sau transpirație
 - dureri în gât, dureri în cavitatea bucală sau dureri de dinți
 - dureri de stomac
 - durere în zona anusului sau dureri în jurul anusului

- durere sau arsuri în timpul urinării sau urinări dese
- diaree
- tuse sau dificultăți la respirație
- **Diaree** (chiar și fără alte semne)
- **Reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții asociate cu perfuzia)** care pot cauza următoarele semne și simptome:
 - umflare a buzelor, limbii, ochilor, gâtului sau feței
 - erupții pe piele de culoare roșie, ca niște umflături sau în relief, care provoacă mâncărimi
 - apariția bruscă a unor umflături sau zone circulare de culoare roșu deschis pe piele
 - febră
 - un episod brusc de tremurături severe, însoțit de senzație de frig
 - transpirație excesivă
 - respirație șuierătoare, dureri în piept sau gât, dificultăți la respirație, amețeală, senzație de leșin, respirații scurte
 - dureri în piept, palpitații cardiace
- **Greață (senzație de rău) și vărsături (stare de rău)**

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt prezentate mai jos. În cazul în care vreuna dintre acestea se agravează, informați-vă imediat medicul.

Foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de arsuri în timpul urinării și nevoia frecventă și urgentă de a urina
- tuse, durere în gât, scurgeri din nas, durere de cap și strănut
- lipsa unui număr suficient de globule roșii (anemie)
- număr scăzut de celule albe (limfocite sau leucocite)
- scădere a poftei de mâncare
- concentrații reduse de potasiu sau magneziu în sânge
- probleme cu somnul
- senzație de amețeală
- dificultăți la respirație
- constipație, dureri de stomac
- cădere a părului, erupții pe piele, mâncărimi generale
- dureri de spate, dureri articulare
- oboseală

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tremurat, febră, disconfort general, piele palidă sau decolorată, dificultăți la respirație din cauza fluxului sanguin încărcat de bacterii (sepsis)
- infecție la nivelul plămânilor (pneumonie)
- nas înfundat, dureri la nivelul feței, respirație șuierătoare
- tuse uscată, care poate fi însoțită de mucus limpede, galben-gri sau verzuie
- simptome asemănătoare gripei; infecție cu herpes în cavitatea bucală
- număr scăzut de trombocite, care poate duce la sângerare și vânătăi (trombocitopenie)
- valori mari de glucoză în sânge
- scăderea conținutului de apă din organism
- concentrații reduse de fosfat, calciu sau sodiu în sânge
- anxietate
- schimbare a gustului
- tensiune arterială scăzută
- sângerări nazale, reflex de tuse declanșat de scurgerea mucusului în partea din spate a gâtului

- inflamație a intestinului subțire și gros (colită)
- inflamații și dureri în cavitatea bucală; durere în zona superioară a stomacului; reflux; stomac balonat
- întunecarea pielii; problemă de piele asemănătoare acneei; piele uscată
- dureri musculare la nivelul pieptului, spasme musculare
- sânge în urină; cantitate excesivă de proteine în urină
- frisoane
- pierdere în greutate
- creștere a concentrației unor enzime numite fosfatază alcalină sau lactat dehidrogenază și teste de sânge cu rezultate anormale legate de coagulare.

Mai puțin frecvente (*care pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- inflamație a intestinului subțire (enterită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trodelvy

Trodelvy va fi păstrat de profesioniștii din domeniul sănătății în spitalul sau clinica unde vi se administrează tratamentul. Detaliile de păstrare sunt următoarele:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.
- Păstrați flaconul în cutia exterioră pentru a fi protejat de lumină.
- După reconstituire și diluare, în cazul în care nu este utilizată imediat, punga de perfuzie care conține soluția diluată poate fi păstrată la frigider (2 °C - 8 °C) timp de până la 24 ore, protejată de lumină.
- Nu folosiți medicamentul dacă este tulbure sau prezintă modificări de culoare.

Trodelvy este un medicament citotoxic. Trebuie să respectați procedurile speciale de manevrare și eliminare aplicabile.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trodelvy:

- Substanța activă este sacituzumab govitecan. Un flacon de pulbere conține 200 mg de sacituzumab govitecan. După reconstituire, un ml de soluție conține 10 mg de sacituzumab govitecan.
- Celelalte componente sunt 2-(N-morfolino) acid etan sulfonic (MES), polisorbato 80 și dihidrat de trehaloză.

Cum arată Trodelvy și conținutul ambalajului

Medicamentul este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, albicioasă spre gălbuie, furnizată într-un flacon de sticlă. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Producător

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trodelvy este un medicament citotoxic. Trebuie să respectați procedurile speciale de manipulare și eliminare aplicabile.

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos.

Reconstituire

- Calculați doza necesară (mg) de Trodelvy în funcție de greutatea corporală a pacientului la începutul fiecărui ciclu de tratament (sau mai des, dacă greutatea corporală a pacientului s-a modificat cu mai mult de 10% de la ultima administrare).
- Lăsați numărul de flacoane necesare să se încălzească la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C).
- Folosind o seringă sterilă, injectați ușor 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în fiecare flacon. Concentrația rezultată va fi de 10 mg/ml.
- Rotiți ușor flacoanele și lăsați să se dizolve timp de până la 15 minute. Nu agitați. Medicamentul trebuie verificat vizual pentru particule materiale și modificări de culoare înainte de administrare. Soluția nu trebuie să conțină particule vizibile și trebuie să fie limpede și galbenă. Nu folosiți soluția reconstituită dacă aceasta este tulbure sau prezintă modificări de culoare.
- Folosiți-o imediat pentru prepararea unei soluții diluate pentru perfuzare.

Diluire

- Calculați volumul necesar de soluție reconstituită pentru obținerea dozei corespunzătoare, în funcție de greutatea corporală a pacientului.
- Determinați volumul final al soluției perfuzabile pentru administrarea dozei corespunzătoare pentru un interval de concentrație de sacituzumab govitecan între 1,1 mg/ml și 3,4 mg/ml.

- Extrageți și eliminați un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie finală, echivalent cu volumul necesar de soluție reconstituită.
- Extrageți cantitatea calculată de soluție reconstituită din flacon, folosind o seringă. Eliminați orice cantitate neutilizată de substanță rămasă în flacon.
- Pentru a minimiza formarea de spumă, injectați ușor volumul necesar de soluție reconstituită într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil, poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă) sau etilenă/acetat de vinil. Nu agitați conținutul.
- Dacă este necesar, reglați volumul din punga de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru obținerea unei concentrații între 1,1 mg/ml și 3,4 mg/ml. Trebuie să utilizați doar soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), deoarece stabilitatea medicamentului reconstituit nu a fost determinată cu alte soluții uzuale pentru perfuzare.
- În cazul în care nu este utilizată imediat, punga de perfuzie care conține soluția diluată poate fi păstrată la frigider, între 2 °C și 8 °C, timp de până la 24 ore, protejată de lumină. A nu se congela. După păstrarea la frigider, administrați soluția diluată în decurs de 8 ore (incluzând timpul de perfuzare), la o temperatură a camerei de până la 25 °C.

Administrare

- Trodelvy se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă. Punga de perfuzie se va feri de lumină.
- Punga de perfuzie trebuie acoperită în timpul administrării la pacient, până la finalizarea tratamentului. Nu este necesară acoperirea tubulaturii de perfuzie sau utilizarea unei tubulaturi cu protecție împotriva luminii în timpul perfuzării.
- Se poate utiliza o pompă de perfuzie.
- Nu se va combina și nu se va administra Trodelvy sub formă de perfuzie împreună cu alte medicamente.
- La finalizarea perfuziei, linia intravenoasă se va clăti cu 20 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND CEREREA PENTRU PROTECȚIA PENTRU PUNEREA PE PIAȚĂ PE O PERIOADĂ DE UN AN, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **protecția pentru punerea pe piață pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.